E

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 25

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE DES CIRRHOSES PIGMENTAIRES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 14 février 1924

PAR

GROS (Paul-Jean-Marie)

Né à Marseille, le 2 décembre 1899
Interne des hôpitaux de Marseille
Ex-aide d'anatomie et de physiologie à l'École de médecine

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse

VEDEL, professeur. *Président*
FLORENCE, agrégé.
GIRAUD, agrégé. *Assesseurs*

MONTPELLIER
Imprimerie l'ABEILLE (14, Avenue de Toulouse)
Téléphone 8-78

1924

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

DES

CIRRHOSES PIGMENTAIRES

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 25

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE DES CIRRHOSES PIGMENTAIRES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 14 février 1924

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PAR

GROS (Paul-Jean-Marie)

Né à Marseille, le 2 décembre 1899
Interne des hôpitaux de Marseille
Ex-aide d'anatomie et de physiologie à l'École de médecine

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse : VEDEL, professeur, *Président*. FLORENCE, agrégé. GIRAUD, agrégé. — *Assesseurs*

MONTPELLIER
Imprimerie l'ABEILLE (14, Avenue de Toulouse)
Téléphone 8-78
1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	Ch. HEDON.
Chimie biologique et médicale	DERRIEN.
Physique médicale	PECH.
Botanique et histoire naturelle médicales	N...
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	RIMBAUD.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	H. BERTIN-SANS.
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL.
Clinique médicale	DUCAMP. VEDEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE, *assesseur* ESTOR.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, *doyen*.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique des maladies des enfants	LEENHARDT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MASSABUAU.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Accouchements (Ch. de c.)	P. DELMAS.

Honorariat

Doyens honoraires : MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS, RODET, BAUMEL, TEDENAT, MAIRET, GRANEL.

Secrétaires honoraires : MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Clinique propédeutique de chirurgie	RICHE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie externe	ETIENNE.
Pathologie chirurgicale et expérimentale	LAPEYRE.
Accouchements	P. DELMAS, prof.
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Chimie appliquée à la clinique	FLORENCE.
Clinique des maladies des vieillards	BOUDET.
Histologie	TURCHINI.
Stomatologie	Dr WATON.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. MARGAROT. GIRAUD. BOUDET. CARRIEU.	Chirurgie	MM. RICHE. ETIENNE. LAPEYRE.
Anatomie	J. DELMAS.	Accouchements	P. DELMAS.
Chimie	FLORENCE.	Physique	LAMARQUE.
Histoire natur.	GALAVIELLE CABANNES.	Histologie	TURCHINI.
		Ophtalmogie	VILLARD.
		Physiologie	L. HEDON.

Examinateurs de la thèse :

MM. VEDEL, profr, *président.*
FLORENCE, agrégé.

M. GIRAUD, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

A MES MAITRES

AUX MIENS ET A MES AMIS

P. GROS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535710_0056

AVANT-PROPOS

Après ces longues années sur le sentier aride des études médicales, ce ne serait pas sans quelque fierté que nous en verrions le terme, s'il ne nous découvrait en même temps l'immensité de la vraie et complète formation scientifique et professionnelle, que la vie même du médecin est insuffisante à atteindre pleinement, et si nous ne sentions la faible part de mérite qui en revient à nous-même. Aussi, ce que nous éprouvons surtout aujourd'hui, c'est un sentiment d'ardente reconnaissance envers tous ceux dont l'enseignement, le soutien et l'exemple ont fait de nous ce que nous sommes, et nous nous ferions un reproche de ne pas apporter ici le témoignage de notre gratitude, à tous : au docteur Roux de Brignoles qui nous fit faire nos premières armes en petite chirurgie, à notre entrée dans les hôpitaux ; au docteur Pagliano à qui nous devons nos premiers éléments de clinique médicale ; au professeur Silhol que nous remercions du bienveillant intérêt qu'il nous a toujours témoigné ; au professeur Roger qui a rendu vivante à nos yeux l'aride neurologie et dont ne s'effacera pas de notre souvenir l'exemple de labeur et de

dévouement à la science ; au docteur Riss auprès de qui nous avons réalisé notre formation obstétricale ; au docteur Combes dont l'aménité cache d'insondables connaissances où nous avons puisé plus d'un fructueux conseil ; au docteur Rouslacroix à qui nous sommes redevable d'un fertile enseignement de clinique thérapeutique et de laboratoire ; au docteur Lafond qui a bien voulu nous faire bénéficier des ressources de son laboratoire et de sa pratique éprouvée ; au professeur Gaujoux qui sait joindre à son enseignement dermatologique de sages notions de pratique médicale ; enfin au professeur Olmer qui fut deux fois notre maître et à qui nous devons, avec l'inspiration de cette thèse, la plus large part de notre dette de reconnaissance.

Mais nous gardons une place de faveur dans notre souvenir à nos jeunes aînés, le docteur Giraud et le docteur de Vernejoul, qui nous ont donné le meilleur de notre formation médicale en nous préparant aux concours des Hôpitaux, et à tous nos camarades dont l'émulation au travail reste le plus salutaire exemple et dont la franche amitié fait de l'internat cette grande famille dont on sent toujours avec réconfort et bonheur les liens fraternels.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE DES CIRRHOSES PIGMENTAIRES

INTRODUCTION

MM. Roques, Chalier, Nové-Josserand, parlant de la recherche des altérations sanguines dans les syndromes pigmentaires, écrivaient en 1913 dans la Revue de Médecine : « Les occasions sont extrêmement rares où l'on se trouve en présence d'un complexus symptomatique réalisant le tableau clinique des « cirrhoses pigmentaires » telles que les conçoivent les classiques. Aussi de telles recherches hématologiques, désormais indispensables, sont-elles exceptionnelles. » Cette pensée nous a porté à croire, ayant été favorisé par une de ces rares occasions, que nous ne ferions pas œuvre inutile, en versant aux débats l'observation d'une cirrhose pigmentaire typique suivie dans le service de notre maître le professeur Olmer. Nous y avons été porté d'autant plus qu'elle nous a paru, tant par elle-même que par les rapprochements avec d'autres observations publiées, de nature à réveiller ce débat, touchant notamment la pathogénie du syndrome.

Le problème paraissait en avoir été résolu par la théorie de l'*hémolyse sidérogène* ardemment soutenue

par l'Ecole lyonnaise et ralliant de plus en plus la majorité des suffrages. « Il manquait à la théorie hémolytique, écrivaient dans le même article les auteurs précités, pour en démontrer d'une manière définitive le bien-fondé, une preuve irrécusable du processus de destruction globulaire. La constatation d'une fragilité globulaire *très nette* au cours des cirrhoses dites pigmentaires nous a donné la clef du problème. L'hémolyse est donc bien en cause, c'est d'elle que dépend la pigmentation ferrugineuse des viscères. » Théorie en accord avec les deux observations rapportées à cette époque par les auteurs, mais conclusion un peu hâtive pourtant : il restait au moins à se demander si la cirrhose pigmentaire ne pouvait pas se rencontrer sans hémolyse *très nette*, ou si une telle fragilité globulaire ne pouvait pas se rencontrer dans des cirrhoses banales.

C'est précisément ce que notre observation nous a conduit à rechercher en vérifiant l'état de l'hémolyse dans les quelques observations publiées depuis, et en pratiquant la mesure de la résistance globulaire dans un certain nombre d'hépatites chroniques.

Nous ferons tout d'abord un bref rappel des principales notions physiologiques les plus communément admises sur le métabolisme normal de l'hémoglobine pour en mettre en relief quelques faits dont l'importance nous paraît capitale pour la juste interprétation des syndromes pigmentaires.

Après un court résumé des notions cliniques, nous rapporterons ensuite les détails de notre cas personnel. Enfin, à la lumière des observations publiées et d'un examen comparatif des résultats trouvés dans les cirrhoses banales, nous ferons une étude critique des théories pathogéniques.

I

CYCLE NORMAL DE L'HÉMOGLOBINE

Comme toute substance vivante, l'hémoglobine n'échappe pas à la grande loi biologique d'évolution et de mutation, de destruction et de reconstitution continuelles : elle naît, mûrit, s'use et meurt en laissant des débris à éliminer. Il y a bien un cycle normal de l'hémoglobine, mais quelques étapes seules nous en sont connues, et encore d'une façon bien imparfaite. La plus étudiée et la mieux connue est l'étape de *destruction* dans laquelle l'hémoglobine est d'abord libérée du globule rouge vieilli et détruit — c'est l'*hémolyse* proprement dite — puis décomposée en ses principaux éléments, d'un côté le fer et de l'autre le *reste* protéique qui paraît aboutir principalement, sinon uniquement, à la formation des pigments biliaires. Le premier temps, l'*hémolyse*, se ferait surtout dans la rate et un peu dans le foie ; le second, la *biligénie*, principalement dans le foie.

On a bien montré que le pouvoir hémolytique était en réalité une fonction beaucoup plus diffuse dans l'orga-

nisme ; la démonstration la plus typique en est donnée par l'évolution locale et autonome des épanchements sanguins, aussi bien dans le tissu cellulaire que dans les parenchymes viscéraux ou les cavités séreuses.

On a pu, de même, démontrer l'existence d'une biligénie extra-hépatique.

Mais il semble bien, pourtant, qu'à l'état physiologique au moins, ces facteurs secondaires n'ont qu'un rôle effacé : dans l'hémolyse, peut-être, interviendraient-ils en fragilisant le globule rouge, qui viendrait finalement mourir et se détruire dans la rate ; quant à la biligénie, elle paraît rester malgré tout un phénomène essentiellement hépatique.

Cette biligénie consiste en la destruction de l'hémoglobine et séparation de ses deux éléments constituants : 1° le *résidu protéique* donnant les pigments biliaires, éliminés par la bile dans l'intestin où ils sont peut-être récupérés, partiellement au moins ; 2° le *fer* qui est éliminé en très petite quantité dans la bile, mais qui est surtout retenu dans la cellule hépatique où il paraît jouer un double rôle : *a*) comme constituant cellulaire et surtout nucléaire (rôle peut-être plus marqué dans la cellule hépatique, mais nullement spécial à elle) où il tient une influence primordiale sur l'activité cellulaire ; *b*) comme *fer de réserve* pour les besoins de l'organisme et principalement la reconstitution de l'hémoglobine ; ce rôle de réserve paraît non moins important et a été établi de façon certaine, tant par la physiologie que par la clinique et l'expérimentation. Ce qui est encore plus certain, c'est qu'à l'état physiologique ce fer est fixé dans des combinaisons protéiques — *fer organique* — qui ne donnent pas directement les réactions chimiques de ce métal, — *fer minéral* — telles qu'il est facile de les

mettre en évidence dans les granulations pigmentaires qui caractérisent la sidérose. Et ceci est vrai autant pour le fer d'origine interne, hématique, que pour le fer d'origine alimentaire. Il paraît démontré (Lambling) que ce dernier est bien absorbé au niveau de la villosité intestinale sous forme de *fer minéral*, et qu'il est élaboré et mis en réserve dans le foie sous forme de *fer organique*.

Malgré la prédominance manifeste du rôle hépatique, la rate semble bien intervenir également dans cette extraction et mise en réserve du fer. Mais son intervention n'est sans doute pas essentielle à en juger par les résultats éloignés des tentatives de splénectomies chirurgicales ou expérimentales qui, en dépit d'un déficit d'hémoglobine, constant paraît-il, sont tolérées parfaitement et indéfiniment.

Sur la formation et la reconstitution de l'hémoglobine nouvelle, nos connaissances sont plus imprécises encore. Parmi les mieux établies, nous rappellerons principalement la reprise et la réutilisation du fer de réserve, emmagasiné par le foie lors de la mise en liberté du fer hémoglobinique par la destruction biligénique, qu'il soit utilisé sur place ou transporté à distance vers les organes hématopoïétiques, peut-être par les leucocytes. A ce propos, — et ceci nous paraît capital en matière de cirrhose pigmentaire — il est permis de se demander, puisque le *fer organique* représente l'état véritablement physiologique de ce métal dans l'organisme, si cette réutilisation des réserves ferrugineuses n'est pas sinon arrêtée, au moins singulièrement entravée lorsqu'elles se présentent à l'état de *fer minéral* et si, en d'autres termes, on ne pourrait pas renverser la proposition, et dire non pas : le fer libéré en excès subit, de la part d'un

foie au besoin altéré, une élaboration incomplète sous forme d'hydrate ferrique, — mais bien : un foie malade donne un produit d'élaboration ferrugineuse imparfaite, qui est complètement ou difficilement utilisable, et pour cette raison s'accumule dans le foie et l'économie toute entière. Nous aurons bien entendu à revenir sur ces idées.

En tous cas, ce que nous voulons faire ressortir de ce rapide aperçu physiologique, c'est que :

1° Il ne faut pas perdre de vue qu'il existe une hémolyse physiologique, évoluant normalement entre certaines limites d'intensité, avec libération et mise en réserve de fer, et sans aucune sidérose viscérale, donc que seule pourrait être rendue responsable de cette sidérose morbide, une hémolyse également pathologique, exagérée ou viciée, une *hyperhémolyse* ou une *dyshémolyse*. Si banale que puisse paraître cette remarque, elle ne nous semble pourtant pas inutile : beaucoup, en effet, voient à l'origine des syndromes pigmentaires une hyperhémolyse associée à un trouble fonctionnel hépatique — c'est la thèse soutenue par Duvernay en 1905 et adoptée par bien d'autres — et ils en arrivent logiquement à penser qu'à la limite, à des troubles hépatiques très prononcés pourra suffire une modification très légère de l'hémolyse. On en arrive en quelque sorte — et c'est là que nous voulions en venir nous-même — à accuser l'hémolyse dans des cas où elle ne s'écarte pas sensiblement des limites physiologiques. Parler encore d'*origine hémolytique* ne devient-il vraiment pas un abus de langage ?

2° Dans le cycle métabolique de l'hémoglobine, l'hémolyse elle-même ne représente qu'un stade limité ; et à l'état pathologique ce cycle peut être troublé en un

point qui n'est pas forcément l'hémolyse. En un mot, l'hémolyse ne résume pas plus le métabolisme hémoglobinique, que l'hyperhémolyse n'en mesure les déviations pathologiques — et ceci nous paraît devoir entrer en grande considération dans l'étude des cirrhoses pigmentaires où le vice du métabolisme général de l'hémoglobine et du fer qui en est évidemment à la base peut, *à priori*, porter sur un tout autre point que l'hémolyse.

3° Rien n'autorise à considérer le foie comme un organe d'élimination du fer ; la bile n'en contient que des traces et les quantités éliminées par cette voie sont infimes. Le foie se montre au contraire, avec évidence, comme un centre de réserve, d'élaboration et de réutilisation des éléments ferrugineux. Aussi nous paraît-on mal fondé à vouloir, comme beaucoup d'auteurs, trouver dans l'insuffisance excrétoire une part importante de l'origine des syndromes pigmentaires (Fiessinger).

Toutes ces questions seront débattues plus loin avec l'interprétation des faits et la discussion des théories pathogéniques. Nous voulons auparavant rappeler brièvement la conception actuelle du syndrome clinique de « cirrhose pigmentaire. »

II

SYNDROME CLINIQUE DE CIRRHOSE PIGMENTAIRE

Nous serons bref sur cette question qui a été mise au point dans maintes publications et sur laquelle l'accord des opinions est à peu près fait. Réalisé au complet, il répond au tableau décrit en 1882 par Hanot et Chauffard sous le nom de *diabète bronzé*. Il est essentiellement constitué par quatre éléments cardinaux :

1° *Signes de diabète :* glycosurie, polyurie, polydypsie, polyphagie, amaigrissement.

2° *Signes de cirrhose hypertrophique :* hépatomégalie, troubles urinaires, troubles digestifs, hémorragies.

3° *Coloration bronzée des téguments :* prononcée surtout au visage, aux organes génitaux, aux plis de flexion des membres.

4° *Présence de pigments ferrugineux* dans les différents viscères et notamment dans le foie, avec présence du fer non seulement sous une forme anormale, mais

encore en quantité anormale et à un taux plus ou moins considérable.

L'attention attirée par les premières publications a rapidement permis de reconnaître que, de ces symptômes constituants, les trois premiers au moins n'étaient nullement fixes ni nécessaires, les modalités de leur réunion réalisant des formes intermédiaires *dissociées*, inséparables pourtant du type primitivement décrit.

Le diabète peut se montrer avec tous les degrés d'intensité, depuis la simple glycosurie alimentaire, passagère, jusqu'au diabète grave, consomptif, avec dénutrition. Surtout, il peut manquer : c'est le type décrit en 1896 sous le nom de *cirrhose pigmentaire* par MM. Gilbert et Grenet.

On a beaucoup discuté, et on discute encore sur l'origine de ce diabète et ses rapports avec la cirrhose pigmentaire. Son apparition, souvent concomitante avec la cirrhose, lui est parfois nettement secondaire (Obs. de MM. Lereboullet et Mouzon, et bien d'autres). D'autres fois les signes diabétiques précèdent de plus ou moins longue date les signes cirrhotiques. Enfin, dans une observation de Barjon rapportée dans la thèse de Duvernay, la glycosurie a disparu avant l'apparition de la cirrhose.

Sans doute l'étiologie n'en est pas univoque, cette diversité d'origine répondant à la variété des formes cliniques. Elle est probablement en rapport, suivant les cas, avec les lésions du foie, du pancréas et aussi les lésions dégénératives des parenchymes glandulaires, secondaires à leur surcharge pigmentaire (Letulle, Claude et Gougerot).

L'ATTEINTE HÉPATIQUE se montre remarquablement constante, mais variable dans sa qualité et son intensité : le plus souvent du type de cirrhose hypertrophique, sans signes nets d'insuffisance hépatique — quelquefois ceux-ci sont plus prononcés — enfin la cirrhose peut être du type dit *biveineuse*, atrophique avec ascite, signes graves d'insuffisance hépatique et évolution plus rapide, comme l'a nettement mis en évidence Duvernay, par les observations rapportées dans sa thèse.

LA MÉLANODERMIE a prêté aussi à de nombreuses discussions pour en expliquer la cause et la nature. S'il est vrai qu'on peut retrouver en plus ou moins grande abondance des pigments ferrugineux dans le derme et les cellules des glandes sudoripares, on s'accorde généralement à reconnaître qu'elle relève d'une infiltration de pigment non ferrugineux, du type des mélanines, produit dérivé de la désintégration de l'hémoglobine.

Mais elle-même peut manquer, et la sidérose n'apparaître qu'à l'autopsie et à l'examen histologique des pièces. Letulle le premier en 1895, et après lui Dutournier, Kretz, de Frerichs, rapportèrent de ces cas de *diabète bronzé sans pigmentation*. Nous aurons à revenir et à discuter sur l'interprétation de ces faits et le rapprochement qu'il y a lieu d'en faire avec les véritables syndromes bronzés ; disons seulement que, plus tard, la recherche systématique des pigments ferrugineux sur les coupes de cirrhoses cliniquement banales a montré qu'une sidérose viscérale, hépatique surtout et généralement discrète, est une constatation sinon banale, au moins fréquente : 10 p. 100 pour certains (Lapique et

Guillemonat en 1896, Castaigne) ; dans une proportion beaucoup plus forte pour d'autres (Lindemann, Peters).

La pigmentation ferrugineuse des viscères reste le fait capital, fondamental ; c'est le pivot de la question : les lésions viscérales sont banales, la sidérose est caractéristique. C'est elle qui fait véritablement l'individualité propre du syndrome ; au point que le problème pathogénique se limite, comme nous le verrons, à en expliquer le mécanisme, à trouver pourquoi certaines cirrhoses, que rien d'autre part ne permet de séparer des cirrhoses banales, se compliquent de surcharge ferrugineuse et de mélanodermie.

Mais si la sidérose viscérale est le fait caractéristique, pourquoi ne pas rapprocher des syndromes pigmentaires d'autres aspects cliniques de cette sidérose, en particulier celle qu'on trouve aussi bien cliniquement qu'expérimentalement dans le processus d'hémolyse chronique? C'est la grande idée directrice de la thèse de Duvernay, reprise et précisée depuis, et qui conduit facilement à la théorie hémolytique des cirrhoses bronzées.

La valeur fondamentale de cette sidérose ne doit pourtant pas faire perdre de vue l'importance de l'altération hépatique dont nous tenons à souligner encore la constance, non seulement dans les syndromes bronzés typiques ou frustes, mais même dans les syndromes hémolytiques et les hémolyses expérimentales. La sidérose, dans ces cas, n'apparaît en effet que dans les processus hémolytiques chroniques et se montre à côté des altérations indubitables de la cellule hépatique (Letulle). Les hémolyses passagères ne provoquent que des accidents passagers d'ictère ou d'hémoglobinurie, suivant

leur intensité. Expérimentalement de même, les auteurs s'accordent à reconnaître que seules les hémolyses chroniquement entretenues sont sidérogènes : le pigment ferrugineux n'apparaît dans le foie qu'après une période latente plus ou moins longue, nécessaire à l'établissement d'un trouble fonctionnel hépatique.

Nous tenons à souligner ces faits sur lesquels nous aurons d'ailleurs à revenir parce qu'ils montrent avec évidence la large part qu'il faut faire au *facteur hépatique* dans la pathogénie de la sidérose en général et des syndromes bronzés en particulier, et que s'il fut bien mis en évidence par les premiers observateurs (Hanot, Chauffard, Castaigne, Gilbert) il nous paraît avoir été un peu trop éclipsé depuis par le *facteur hémolytique*.

D'autre part, Gallart-Monès a publié récemment (Presse médicale, n° 29, 1923) une observation qui semble permettre de mettre en doute la valeur pathognomonique de la sidérose elle-même : il s'agissait d'une cirrhose pigmentaire où les viscères, à l'autopsie, et le foie principalement, de coloration rouge brun, ne montrèrent aucune trace de sidérose, mais, à l'examen chimique, une teneur considérable en fer, sans doute à l'état de fer organique puisqu'il ne donnait aucune des réactions du fer minéral (6 gr. 418 pour 1.000 dans le foie au lieu de 0 gr. 15 et 1 gr. 18 pour le pancréas). La surcharge ferrugineuse serait-elle, plus que la surcharge pigmentaire vraie, le véritable substratum pathognomonique des syndromes bronzés ?

L'un ou l'autre, en tous cas, n'en révèle pas moins le trouble profond du métabolisme ferrugineux qui en est certainement le fondement physiopathologique.

Mais, avant d'entreprendre la discussion pathogénique, nous voulons rapporter l'observation qu'il nous a été donné de suivre dans le service du professeur Olmer et les résultats des recherches qu'elle nous a suggérées.

III

CIRRHOSE PIGMENTAIRE

Observation personnelle

D... Virginie, 51 ans, journalière, entre le 4 octobre 1920 à l'Hôpital de la Conception.

Le début de la maladie remonte à trois ans environ, caractérisé par des troubles digestifs et particulièrement par une diarrhée opiniâtre avec coliques violentes, sans fièvre. Peu de temps après serait apparu un ictère dont l'histoire se confond dans le souvenir de la malade avec le développement de la mélanodermie actuelle, mais qui aurait coïncidé avec un prurit intense et rebelle.

Depuis trois ans, ce qui domine, ce sont les alternatives de diarrhée et de constipation, le brunissement progressif de la peau, l'amaigrissement qui a atteint près de 30 kilogr., la perte des forces.

Les antécédents héréditaires sont sans intérêt : une sœur atteinte de tumeur blanche du poignet a succombé à 15 ans d'une affection vraisemblablement tuberculeuse.

Dans le passé personnel de la malade, nous relevons seulement une rougeole sans gravité à 7 ans et des habitudes alcooliques invétérées (vin, eau-de-vie) ; pas de spécificité avérée, pas de paludisme.

A l'examen, on est aussitôt frappé par la pigmentation bronzée

des téguments, étendue à toute la surface du corps, régulière et uniforme, sans intervalle de peau saine, sans plaques plus colorées ; les muqueuses sont presque indemnes : il existe cependant deux taches de la dimension d'une lentille à la face interne des joues ; contrairement à la coloration de la peau qui n'ira qu'en s'accentuant au cours de l'évolution, ces taches n'auront aucune tendance à s'étendre.

On note à l'entrée quelques ecchymoses au niveau des poignets et des cuisses. Pas d'ictère.

Le foie est très augmenté de volume et fait une saillie appréciable à l'inspection ; sa matité atteint 25 centimètres sur la ligne axillaire ; le bord inférieur et la partie accessible à la palpation sont lisses, réguliers, durs, mais non douloureux. Il n'y a ni ascite, ni circulation veineuse collatérale.

La rate est également hypertrophiée et aisément perceptible à la palpation sous le rebord costal.

L'appétit est diminué, avec dégoût pour la viande. La constipation est habituelle.

L'examen du cœur et des poumons ne révèle rien d'anormal.

La pression artérielle au Pachon oscille entre 15-14 pour la maxima, et 8 pour la minima.

Réflexes tendineux et oculaires normaux. Pas de fièvre. La réaction de Bordet-Wassermann recherchée à trois reprises dans le sang (octobre 1920, janvier et septembre 1921) a toujours été nettement positive.

La malade a été suivie pendant plus de 15 mois consécutifs, jusqu'à sa mort. La mélanodermie s'est accusée sans cesse, avec les mêmes caractères. L'évolution est restée apyrétique, entrecoupée par des crises de diarrhée, de douleurs abdominales péri-spléniques ou péri-hépatiques avec irradiations dans les épaules et nausées ; l'amaigrissement et la faiblesse, après quelques rémissions, sont devenus tels que la malade a dû garder le lit. Elle a succombé le 18 janvier 1922, des progrès de la cachexie avec hypothermie et coma terminal.

Les urines examinées à plusieurs reprises n'ont jamais contenu ni albumine, ni sucre, ni pigments, ni sels biliaires. On a seulement constaté en février 1921 des traces d'urobiline. Le rapport azoturique a été de 69 p. 100. L'épreuve de Colrat n'a provoqué

aucune glycosurie après ingestion de 150 gr. de glucose, et des traces seulement de sucre dans les urines de la première heure après ingestion de 200 grammes.

L'épreuve de Roch fut également négative : aucune glaucurie après ingestion de 2 milligrammes de bleu de méthylène.

Examen du sang. — La richesse globulaire s'est toujours maintenue autour de 4 millions et *la résistance globulaire autour de 0,44 pour H_1 et 0,34 pour H_2, une seule fois H_1 atteint 0,46.*

Hémoglobine 75 p. 100. Pas d'hématies granuleuses.

Leucocytose légère : 15.300 (Poly. 61 ; G. mono. 12 ; lympho. 27).

Autopie. — A l'ouverture de l'abdomen, il n'y a pas de trace d'ascite ; le péritoine a une coloration gris ardoisé.

Le foie est volumineux, de coloration rouge brun ; il présente à sa surface de larges placards blancs jaunâtres de péri-hépatite, adhère au diaphragme et à l'intestin ; la capsule est épaisse et adhérente ; la glande est dure et crie sous le scalpel. Poids : 3 kg. 120.

La rate est également très adhérente et présente de la périsplénite, surtout au voisinage de son extrémité inférieure, la capsule est épaissie. Poids : 460 gr.

Le pancréas pèse 90 gr. présente une coloration ardoisée ainsi que les *ganglions* du hile du foie.

Les reins (180 et 185 gr.) sont un peu congestionnés, sans lésions macroscopiques. Les capsules surrénales ont leur volume et leur aspect normal.

Le cœur est plutôt petit, présente quelques adhérences péricardiaques à la face postérieure ; on note quelques plaques d'aortite au niveau de la crosse, sans lésions valvulaires.

Poumons : en dehors de quelques adhérences lâches aux bases, les poumons sont normaux.

Examen histologique. — *Le foie* présente des lésions de cirrhose à prédominance péri-portale ; le tissu de sclérose est dense et forme de véritables bandes sans tendance à l'encerclement ; il pénètre dans l'intérieur des lobules qu'il dissocie et dont il bouleverse la disposition générale. Les cellules hépatiques, peu altérées dans l'ensemble, ont cependant leur noyau moins coloré au voisinage du centre du lobule. Les néo-canalicules biliaires sont assez nombreux.

L'infiltration pigmentaire est intense : le protoplasma des cellules, relativement saines, est uniformément farci de petits grains de pigments ; pas une n'y échappe. Au voisinage des travées scléreuses, dans les cellules dégénérées, des masses pigmentaires volumineuses occupent presque tous le corps cellulaire ; dans le tissu de sclérose, les mêmes blocs pigmentaires se retrouvent en très grande abondance.

Dans la rate on retrouve la même surcharge de pigments : fines granulations dans les cellules conservées, blocs volumineux dans les cellules dégénérées et dans le tissu de sclérose. La capsule est très épaissie mais les tractus fibreux pénètrent peu dans l'intérieur de l'organe où on constate surtout de la congestion.

Le pancréas est atteint de sclérose diffuse, discrète, périvasculaire et interstitielle avec intégrité relative des îlots de Langerhans et des cellules acineuses dont un grand nombre sont infiltrées de fines granulations ferrugineuses ; quelques blocs de pigments disséminés dans le tissu scléreux.

Les reins, légèrement scléreux, présentent quelques rares granulations dans les cellules des tubes contournés et des glomérules.

Les surrénales sont peu altérées ; quelques tractus fibreux partent de la capsule et l'on voit un petit nombre de grains pigmentaires disséminés dans les cellules de la corticale.

Le pigment qui infiltre les organes présente les réactions classiques du fer minéral par le ferrocyanure de potassium ou le sulfhydrate d'ammoniaque.

C'est une observation qui répond pleinement au type de *cirrhose pigmentaire*, cirrhose bronzée sans diabète de Gilbert et Grenet.

Nous en soulignerons principalement l'élément syphilitique manifeste, qui n'a pas été trouvé souvent dans les observations publiées, — la conservation d'un fonctionnement hépatique relativement bon, qui explique sans doute la longue période de tolérance, — et surtout l'absence de tout stigmate sanguin appréciable d'hémolyse : l'anémie est légère, la valeur globulaire est sensi-

blement normale, il n'y a pas d'hématies granuleuses et la résistance globulaire ne s'écarte pas sensiblement des limites physiologiques, toutes modifications légères, aussi banales, comme nous le verrons, que les cirrhoses elles-mêmes, et coïncidant pourtant ici avec une surcharge ferrugineuse véritablement énorme.

IV

THÉORIES PATHOGÉNIQUES

Le problème pathogénique se résume, au fond, à expliquer la production de la sidérose, qui est l'élément caractéristique du syndrome. L'élément *cirrhose* paraît banal ; rien ne permet de le distinguer des cirrhoses vulgaires et les mêmes notions pathogéniques peuvent sans doute lui être appliquées. Nous ferons remarquer pourtant que la surcharge pigmentaire crée par elle-même un véritable cercle vicieux et concourt à entretenir et augmenter l'altération du foie, comme de tous les viscères d'ailleurs ; c'est, à ce point de vue, le seul caractère pathogénique particulier des cirrhoses pigmentaires.

Quant au *diabète*, il n'est pas un élément fondamental du syndrome, puisqu'il manque souvent. Quand il existe, il revêt, comme nous l'avons vu, les aspects les les plus variables : tantôt primitif, tantôt secondaire, tantôt léger, tantôt grave. Son origine est sans doute variable aussi ; mais ce qu'on sait de la synergie hépato-pancréatique dans le métabolisme des sucres doit nous porter à croire que son apparition est surtout liée à

l'association éventuelle de lésions pancréatiques aux lésions hépatiques.

Là encore, il faut noter que l'intoxication diabétique contribue sans doute par elle-même aussi à accentuer les lésions et les troubles fonctionnels et à aggraver la maladie.

Le pivot de la question est bien *la surcharge pigmentaire*, ferrugineuse. Disons tout de suite, avec Rouillard, que « le métabolisme du fer dans l'organisme étant fort mal connu, on ne peut s'étonner que la pathogénie des cirrhoses pigmentaires comporte encore bien des obscurités ». Ceci explique la diversité des opinions, mais n'empêche pas de les discuter.

Avec quelques variantes, elles se rangent toutes sous deux grands groupes : la *théorie hépatogène*, et la *théorie hématogène*, qui ne s'oppose pas absolument à la première et qui est mixte en réalité car il est impossible de méconnaître tout à fait le rôle du foie.

1° Théorie hépatogène

La plus ancienne en date, et fort combattue depuis elle fut proposée par Hanot et Chauffard avec leurs premières observations cliniques. L'idée fondamentale, en est de considérer le pigment ferrugineux comme un produit de l'activité pathologique, pour les uns, — simplement exagérée, pour d'autres, — du foie, et la sidérose viscérale et la mélanodermie comme secondaires à la dissémination de ce pigment élaboré par le foie.

Malgré la large part d'hypothèse qu'elle contient, cette théorie n'en repose pas moins sur des éléments solides.

Physiologiquement, le foie joue un rôle prépondérant

dans le métabolisme du fer; il est logique de penser, *à priori*, que ce rôle n'est pas moindre dans les troubles de cette fonction.

Cliniquement, on ne peut pas ne pas être frappé de la prédilection des syndromes pigmentaires pour les affections du foie. Toutes les recherches n'ont fait que confirmer la constance de l'atteinte hépatique en la révélant dans les cas où on l'avait d'abord méconnue.

Anatomiquement, l'infiltration pigmentaire n'apparaît pas à proprement parler comme une dégénérescence pigmentaire du protoplasma cellulaire. L'examen histologique des coupes du foie apprend que le pigment n'apparaît que dans les cellules dont l'aspect révèle la conservation d'une certaine activité vitale, et sous forme d'abord de très fines granulations ferrugineuses ; il est absent dans les cellules profondément dégénérées ou s'il y est c'est sous forme de masses pigmentaires volumineuses, envahissant tout le corps cellulaire ; mais alors, comme le montre l'étude comparée par examen en série de l'évolution des cellules pigmentées, il s'agit là, en réalité, de la phase ultime du processus, la mort cellulaire étant secondaire à la surcharge pigmentaire. Le pigment apparaît donc bien comme un produit de l'activité cellulaire hépatique.

Enfin, s'il n'est pas rare de voir la sidérose se limiter au foie et épargner les autres organes, l'inverse ne s'est jamais rencontré.

Expérimentalement, Biondi conclut de ses recherches que le foie est le lieu d'élaboration de tout pigment ferrugineux; les viscères, même la rate, ne recevraient le pigment que lorsque le foie l'aurait formé. Les globules blancs ne jouent d'autre rôle que celui d'intermédiaires, la cellule hépatique seule a un rôle actif; d'où,

dans sa lésion, troubles plus ou moins marqués de l'élaboration pigmentaire.

Castaigne et bien d'autres ont encore montré par des expériences variées le rôle du foie dans la production de la sidérose.

Malgré les critiques précoces (Letulle, Rendu, de Massary) dont elle fut l'objet, la théorie hépatogène rallia longtemps la majorité des suffrages (Brault, Hayem, Gilbert). Castaigne s'en est fait l'ardent défenseur : il s'est attaché à démontrer cliniquement et expérimentalement le rôle de l'hyperhépatie dans la formation du pigment, à fixer le mécanisme de sa dissémination par la voie lymphatique en trois étapes : abdominale, médiastinale et périphérique ; enfin à établir la séparation entre la sidérose des cirrhosés pigmentaires et la sidérose secondaire aux altérations sanguines ; le rôle hépatique lui paraît accessoire dans le second cas ; les hématies altérées sont détruites au niveau de tous les parenchymes viscéraux et surtout des reins, qui concourent ainsi à en fixer et en éliminer les débris ferrugineux : « Nous opposerons, dit-il, ce caractère à la non-pigmentation des reins des malades atteints de cirrhoses pigmentaires vraies. »

Tous ces arguments ont été l'objet d'attaques nombreuses. Duvernay en fait une critique particulièrement serrée dans sa thèse : pour lui, les expériences de Castaigne n'entraînent pas la conviction puisqu'elles comportent l'injection intraportale d'une solution d'hémoglobine ; le mécanisme de dissémination qu'il invoque ne serait pas non plus en conformité avec les données anatomiques ; enfin ses arguments anatomo-cliniques tou-

chant la localisation des grains de pigment seraient eux-mêmes contestables.

Nous ajouterons que la notion d'*hyperhépatie* elle-même n'échappe pas à la critique. Laurent, exprimant d'ailleurs l'opinion de bien d'autres, parle de « l'exagération de la fonction martiale » ; mais cette fonction n'a jamais eu pour but l'élaboration de pigment ferrugineux dans la cellule hépatique. La surcharge ferrique est un fait essentiellement pathologique et rien n'autorise à la considérer comme l'exagération d'un phénomène physiologique en l'attribuant à l'hyperfonctionnement pur et simple de la cellule hépatique. La formule initiale de Hanot et Chauffard nous paraît plus sage en faisant appel à un trouble évolutif de la fonction chromatogénique de la cellule hépatique qui devient le siège « d'une hypergénèse pigmentaire ou plutôt d'une *dysgénèse* pigmentaire puisqu'il s'agit d'une élaboration non seulement surabondante mais *déviée* du pigment hépatique ». Du point de vue clinique même, cette notion d'hyperactivité cellulaire n'est pas moins fragile : ne voit-on pas le syndrome pigmentaire apparaître au cours des cirrhoses atrophiques (Duvernay) dans lesquelles les signes cliniques, la gravité de l'évolution et surtout les altérations cellulaires ne témoignent guère d'un hyperfonctionnement hépatique? Roques, Chalier et Nové-Josserand signalent également l'absence possible de l'hyperhépatie.

D'autre part, bien des cirrhoses hypertrophiques avec hyperhépathie évoluent indéfiniment sans complication pigmentaire.

Nous voulons encore à ce propos faire remarquer que *sidérose*, au sens d'infiltration pigmentaire ferrique, n'est pas synonyme de surcharge pondérale, d'exagération

quantitative de fer. Elle est essentiellement un *état anormal* du fer sous une forme qui donne à l'examen les réactions chimiques du fer minéral. Le fait pathologique, c'est avant tout la *qualité* et non la quantité. Si les deux peuvent coexister comme c'est le cas des sidéroses massives des cirrhoses pigmentaires, ils peuvent aussi être dissociés et la sidérose exister avec un taux pondéral de fer nullement supérieur ou même inférieur au taux normal (Roques, Chalier, Nové-Josserand); c'est le cas habituel des sidéroses discrètes qu'il n'est pas rare de rencontrer, comme nous l'avons dit, dans les cirrhoses banales. Ce fait, qui n'est pas sans importance, doit nous rendre prudent sur l'analogie à établir entre ces deux formes de sidérose et montre qu'il s'agit peut-être plus de *viciation* que d'*exagération* fonctionnelle.

La plus grande lacune, à notre avis, de la théorie hépatogène, c'est de ne pouvoir expliquer, puisque le trouble est purement hépatique, pourquoi certaines cirrhoses sont pigmentaires et d'autres pas, alors qu'à tout autre point de vue ces cirrhoses sont parfaitement superposables et qu'aucun signe particulier ne saurait permettre de les distinguer. Toutes les variétés de cirrhoses peuvent être pigmentaires (Duvernay), toutes peuvent ne l'être jamais. Même si on reconnaît la prédilection de la surcharge pigmentaire pour les cirrhoses du type hypertrophique, rien au point de vue anatomo-pathologique ou clinique ne peut les séparer des cirrhoses hypertrophiques banales.

Il y a là un grand point d'interrogation que ne supprime point la théorie hépatogène.

2° Théorie hématogène

Elle aurait au moins le mérite de combler cette lacune. Ce qui distingue les cirrhoses pigmentaires des cirrhoses banales, c'est qu'elles sont compliquées de lésions sanguines, de destruction globulaire avec mise en liberté d'hémoglobine. La cirrhose en elle-même est banale en effet; elle n'intervient qu'à titre secondaire pour intensifier seulement et rendre plus manifeste le processus de sidérose qui accompagne toujours plus ou moins les hémolyses chroniques. « Le groupe des cirrhoses pigmentaires, écrit Chalier, ne doit pas être séparé des autres états pathologiques avec pigmentation ferrugineuse des organes. Il n'a pas d'individualité propre et, contrairement à l'opinion des auteurs classiques, le fer pigmentaire est, ici comme là, le résulat d'une hémolyse. D'un mot, nous dirons qu'il s'agit dans l'un et l'autre cas d'une *hémolyse sidérogène*. »

C'est la théorie de Regaud, exposée en 1905 par Duvernay dans sa thèse, entrevue déjà par Letulle et illustrée depuis par les travaux de Roques, Chalier, Nové-Josserand, Gouget, Labbé et Bith, Claude et Sourdel, Fiessinger, Laurent dans sa thèse de 1913.

Elle ne méconnaît point le rôle de l'altération hépatique, elle fait même encore appel, comme nous allons le voir, à la notion d'*hyperhépatie*, — et à ce point de vue on peut la considérer comme une théorie mixte, — mais elle considère comme caractéristique et fondamentale la lésion sanguine parce que c'est elle qui est à l'origine de la surcharge ferrugineuse, seul symptôme caractéristique des cirrhoses pigmentaires. Le fait initial, c'est

une mise en liberté d'hémoglobine ; la cellule hépatique hyperfonctionne pour transformer cette hémoglobine et d'autant plus qu'il y aura une portion plus considérable de l'organe perdue pour la fonction. « Puis, peu à peu, la cellule succombe à ce travail ; l'hémoglobine qu'elle transforme est incomplètement travaillée ; les pigments sont arrêtés à un stade de transformation peu avancé ; ils restent dans la cellule qui est surchargée par des masses de plus en plus volumineuses jusqu'au moment où elle succombe à son tour. » (Duvernay).

Quant à la généralisation de la sidérose, elle ne serait pas due pour Duvernay à la dissémination lymphatique : l'hémoglobine non transformée par le foie est amenée à tous les organes qui vont dès lors remplir une fonction de suppléance et transformer cette hémoglobine dans leur propre parenchyme. « Mais, ici encore, il s'agit d'un acte fonctionnel véritable et non d'une simple infiltration. »

Fiessinger et Laurent dans sa thèse insistent davantage sur le facteur hépatique, qui distinguerait les cirrhoses pigmentaires des syndromes hémolytiques purs comme l'ictère hémolytique, et qui interviendrait à double titre pour provoquer l'encombrement pigmentaire, « d'une manière active par hyperfonctionnement cellulaire, et d'une manière passive par insuffisance d'élimination » (N. Fiessinger). D'autre part, ils cherchent à préciser davantage aussi le mécanisme même de l'hémolyse. D'après les quelques connaissances qu'on a des syndromes hémolytiques francs, ils l'attribuent à une altération splénique secondaire, à une infection ou intoxication chronique (tuberculose, syphilis, paludisme, éthylisme, saturnisme).

Discussion.

La notion d'*hyperhépatie* que nous retrouvons encore, avec un rôle plus effacé il est vrai, est, ici comme là, passible des mêmes objections. Nous ajouterons qu'il paraît assez spécieux de vouloir considérer un organe comme ayant d'autant plus de tendance à hyperfonctionner qu'il est plus profondément envahi par la lésion.

Quant au processus de destruction globulaire, ce n'était encore pour Duvernay qu'une hypothèse déduite de notions cliniques et expérimentales, mais il n'en apportait aucune preuve directe dans ses observations. Il se basait principalement sur ces faits indirects qu'il rapporte tout au long dans sa thèse et que nous résumerons brièvement :

1° L'étude du processus de désintégration de l'hémoglobine, notamment dans les hématomes du tissu cellulaire ou des cavités séreuses, révèle entre autres la formation de grains de pigment ferrugineux, identique à celui qui infiltre les viscères dans les syndromes pigmentaires. Ces faits avaient été mis en évidence depuis longtemps, particulièrement par les travaux allemands (Bruch, Virchow, Perls, Langhans, Quincke).

2° Le même pigment peut se rencontrer en abondance variable dans certains états pathologiques accompagnés d'un processus hémolytique chronique : anémie pernicieuse, leucémies, tuberculose. C'est ce qu'enseignaient des travaux également anciens (Quincke, Rosenstein, Tillmann, Hindenlang et Peters).

3° La production expérimentale chez l'animal d'un processus hémolytique chronique, de même que les injec-

tions répétées d'hémoglobine ou de sang défibriné dans la veine porte ou la cavité abdominale permettent de réaliser des sidéroses viscérales typiques, comme l'avaient démontré quantité d'expérimentateurs français et étrangers.

De ces trois groupes de faits on a déduit qu'il devait y avoir aussi un processus d'hémolyse chronique à la base des cirrhoses pigmentaires. Ce ne sont là, on en conviendra, que des arguments tout à fait indirects. Nous verrons plus loin qu'on a depuis voulu trouver dans la *fragilité globulaire* la preuve manifeste de cette lésion sanguine, mais faisons remarquer d'abord combien l'interprétation qu'on a donnée de ces faits initiaux est fragile et critiquable.

1° Tout d'abord le fait que, parmi les produits de désintégration de l'hémoglobine, se rencontre le pigment d'oxyde de fer caractéristique des sidéroses, nous autorise seulement à penser que, dans ces syndromes, ce pigment se forme de même aux dépens de l'hémoglobine (on n'aurait peut-être pas eu besoin de cela pour le penser) mais pas forcément d'une hémoglobine en excès. Il existe une hémolyse normale, physiologique, et il est dans les fonctions normales du foie d'avoir à élaborer des produits dérivés de l'hémoglobine. Du fait que cette élaboration est vicieuse, il ne découle nullement que l'hémoglobine soit en excès. Il y a deux manières pour une machine de s'engorger : c'est d'abord par excès de matière première à triturer ; cela peut tenir aussi à un vice de fonctionnement de la machine elle-même.

2° Il est permis de penser que, pour le foie non plus, il n'y a pas qu'une seule manière de s'encombrer de déchets d'hémoglobine. Aussi, le fait que certains syndromes pathologiques, accompagnés d'un état hémolyti-

que franc, présentent un certain degré de sidérose viscérale, ne prouve pas que celle qui caractérise les cirrhoses pigmentaires relève du même processus hémolytique. Nous tenons d'ailleurs à mentionner au passage que, dans ces états hémolytiques, on a reconnu à côté de la sidérose des altérations viscérales, hépatiques surtout, plus ou moins apparentes selon les cas. Enfin, on conviendra qu'il y a tout de même quelque différence entre la sidérose discrète des syndromes hémolytiques où la destruction globulaire est intense, et la surcharge pigmentaire massive, débordante des cirrhoses pigmentaires où la destruction globulaire n'est nullement évidente. Nous aurons à revenir sur ces faits, mais reconnaissons déjà qu'il y a peut-être quelque témérité de conclure de l'un à l'autre.

3° L'argument expérimental des injections d'hémoglobine chez l'animal est passible des mêmes objections. Il montre qu'un apport exagéré d'hémoglobine (dans des conditions qui n'ont rien de bien biologique) peut provoquer l'apparition de sidérose viscérale et encore pas en l'absence absolue d'altération hépatique — comme le prouvent l'examen histologique des organes et surtout le fait que, seules, les injections longtemps continuées sont sidérogènes ; l'apport d'hémoglobine ne suffit pas, même en grand excès, ou il ne réussit qu'à provoquer l'ictère, la cholurie ou l'hémoglobinurie ; *il faut le temps:* c'est le temps de l'établissement d'un trouble fonctionnel hépatique secondaire au surmenage cellulaire.

Nous avons déjà eu l'occasion de souligner la constance de la lésion hépatique. Duvernay et avec lui la majorité de ses partisans n'ont pu d'ailleurs en méconnaître le rôle, mais ils ne paraissent pas avoir mesuré toute la portée de cette concession. Si l'on admet, en

effet, que le trouble du métabolisme ferrugineux, base des syndromes pigmentaires, repose sur la disproportion entre l'apport d'hémoglobine et le pouvoir fonctionnel du foie et si l'on ne perd pas de vue, encore une fois, qu'il existe bien une hémolyse physiologique, on doit admettre qu'il y aura, à la limite, un trouble hépatique assez prononcé pour que son rendement fonctionnel soit au-dessous de l'hémolyse physiologique elle-même. Duvernay reconnaît, comme Hintze, qu'avec un foie lésé « une mise en liberté d'hémoglobine minime, qui avec un foie sain aurait passé inaperçue, peut donner naissance à des pigmentations viscérales ». Mais elle est physiologique cette hémolyse minime ! Et alors, est-ce toujours le sang ou bien le foie qui est responsable de l'état pathologique ? Que devient l'élément hématogène ? Il reste bien entendu que le foie fabrique le pigment avec le sang mais rien ne l'empêche d'en trouver les éléments dans un sang qui n'est pas malade.

Un autre point de la théorie, sur lequel d'ailleurs Fiessinger et Laurent sont plus explicites que Duvernay, nous paraît encore douteux : c'est la question de l'excrétion ferrugineuse hépatique. L'encombrement pigmentaire se ferait, à leurs yeux, « autant d'une manière active par hyperfonctionnement cellulaire que d'une manière passive par insuffisance d'élimination » (N. Fiessinger). Or, rien n'autorise à considérer le foie comme l'organe d'élimination du fer ; tout, au contraire, nous le montre comme le lieu de réserve et de transformation des déchets ferrugineux, et même du fer alimentaire. Assurément cette réutilisation vide, au fur et à mesure des besoins, une partie des réserves hépatiques ; si c'est cela qu'on entend par fonction d'élimination, nous ferons remarquer qu'il s'agit là d'un phénomène très complexe

sur lequel nous ne connaissons pas grand'chose mais qui n'est pas à coup sûr une simple excrétion hépatique; le fer est-il réutilisé *in situ* par les éléments qui traversent le foie, ou bien est-il transporté à distance par un véhicule intermédiaire (leucocytes, plasma) vers les organes hématopoïétiques ? Tout ce qu'on peut dire, c'est qu'il y a ici, comme dans tous ces faits de réutilisation, un double élément à considérer, « *fournisseur* et *récepteur* » et qu'on ne peut pas voir dans cette fonction un simple phénomène cellulaire hépatique, ni dans la surcharge ferrugineuse une simple insuffisance excrétoire.

Ainsi nous apparaît, en l'absence de démonstration directe des lésions sanguines au cours des cirrhoses pigmentaires, la fragilité de l'édifice construit par Duvernay.

Mais depuis, la preuve qui manquait a été trouvée : c'est la constatation de la *fragilité globulaire*. Nous avons cité en commençant les mots de Roques, Chalier, Nové-Josserand, qui résonnent un peu comme un cri de victoire : « Il manquait à la théorie hémolytique, pour en montrer d'une manière définitive le bien-fondé, une preuve irrécusable du processus de destruction globulaire. La constatation d'une fragilité globulaire *très nette* au cours des cirrhoses dites pigmentaires nous a donné la clef du problème. L'hémolyse est donc bien en cause, c'est d'elle que dépend la pigmentation ferrugineuse des viscères. » Ces auteurs apportaient d'ailleurs en même temps, à l'appui de leur thèse, deux observations dans l'une desquelles au moins la fragilité globulaire était manifeste. Mais, comme nous l'avons fait remarquer déjà, il restait à démontrer, pour que l'argument fût convaincant, d'une part que cette fragilité globulaire était constante dans les cirrhoses pigmentaires, et d'autre part qu'elle ne pouvait se rencontrer indépendam-

ment de la sidérose, au moins dans les affections chroniques du foie. Malheureusement, constatent ces auteurs, « les occasions sont extrêmement rares où l'on se trouve en présence d'un complexus symptomatique réalisant le tableau clinique des cirrhoses pigmentaires telles que les conçoivent les classiques. Aussi de telles recherches hématologiques, désormais indispensables, sont-elles exceptionnelles. »

Laurent en rapporte quatre cas dans sa thèse en 1913. Depuis, quelques nouveaux cas ont été publiés. Ayant eu l'attention attirée par notre observation où la fragilité globulaire n'était pas précisément très nette, nous avons cherché à vérifier les résultats, au moins dans les quelques observations publiées. Parallèlement nous avons mesuré la résistance globulaire dans un certain nombre de cirrhoses banales, en même temps que nous recherchions les résultats déjà publiés à cet égard.

Notre enquête, comme on va le voir, n'a pas été très favorable à la théorie.

V

L'HÉMOLYSE DANS LES CIRRHOSES PIGMENTAIRES

Nous rappellerons, en quelques mots seulement, les détails des observations dont l'histoire clinique répond aux différents types classiques et n'offre pas d'intérêt spécial pour le point de vue où nous nous plaçons. Nous nous attacherons seulement à souligner les résultats hématologiques, et notamment la valeur de la résistance globulaire.

I. — Observation de M. Gougét (*in* thèse Laurent).

Cirrhose hypertrophique pigmentaire, alcoolique, sans diabète, ni syphilis, ni paludisme ; très léger subictère passager ; urines : ni pigments, ni sels biliaires, ni urobiline. Mort.

Sang :	Hématies	4.460.000
	Hémoglobine.....	80 %
	Leucocytes.....	10.000

Pas d'anisocytose, ni d'hématies nucléées. Quelques hématies granuleuses.

Résistance globulaire (à 2 reprises sur les hématies déplasmatisées) :

H_1..... 0,48 0,52
H_2..... 0,40 0,42
H_3..... 0,36 0,34

Aucun pouvoir hémolysant du sérum.

II. — Observation de MM. Chalier et Nové-Josserand (*Presse médicale*, 17 février 1912).

Cirrhose atrophique (950 gr.) pigmentaire, ascite, glycosurie légère. Cachexie. Mort.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) :

H_1..... 0,58
H_2..... 0,52
H_3..... 0,32

III. — Observation de MM. Roques, Chalier, Nové-Josserand (*Revue de méd.*, mai 1913).

Cirrhose atrophique pigmentaire, alcoolique ; pas de syphilis, ascite, subictère ; pas de pigments dans les urines, forte urobilinurie.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) :

H_1..... 0,50
H_2..... 0,44
H_3..... 0,30

Hématies granuleuses : 5 %.

IV. — Observation de M. Laurent (*in* thèse 1913).

Cirrhose hypertrophique pigmentaire alcoolique, avec diabète ; pas d'ascite, ni circulation collatérale ; pas de syphilis. Urines : ni pigments, ni acides biliaires, ni urobiline. Cachexie. Mort.

Hématies 3.500.000
Leucocytes..... 3.250
Hémoglobine..... 80 %
Hématies granuleuses... 2 %
Hématies nucléées..... 0,66 %

Pas d'anisocytose.

Résistance globulaire :

Sang total :	H_1...	50	50	46	40	44	44	44	44	44
	H_2...	46	46	42	36	40	38	40	40	40
	H_3...	36	34	30	20	32	32	34	32	32
Sang déplasmatisé :	H_1...	42	42	46	36	38	36	40	40	44
	H_2...	36	36	42	32	34	32	36	36	40
	H_3...	26		30				28	28	32

A ce sujet, l'auteur souligne ce fait que la résistance globulaire, dans cette observation, s'est presque constamment montrée plus faible dans le sang total que dans les hématies déplasmatisées, contrairement aux résultats habituels qui montrent une résistance égale ou plutôt plus faible pour les hématies déplasmatisées. En l'absence de tout pouvoir hémolytique décelable du sérum, confirmée par de multiples examens, ce phénomène paraît étrange et l'explication qu'il en donne, tout à fait gratuite et spécieuse.

D'autre part, il signale qu'après la deuxième mesure est apparue l'acidose, qui a coïncidé avec une reprise de la résistance globulaire, primitivement diminuée, et il pense à un rapport de cause à effet entre ces deux faits. Ce n'est pas l'avis de tout le monde et Payan écrit : « Dans le diabète simple la résistance globulaire est diminuée ($H_1 = 0{,}48$ en moyenne d'après Chalier). Elle l'est davantage chez les diabétiques acétonémiques, l'acétone ayant une action hémolytique marquée. »

V. — Observation de MM. Lereboullet et Mouzon (*Société médicale des hôpitaux*, 23 décembre 1921).

Cirrhose hypertrophique pigmentaire chez un diabétique ancien; acidose ; pas d'éthylisme ; pas de syphilis.

Résistance globulaire :

H_1..... 0,38

H_2..... 0,32

VI. — Observation de MM. Achard et Leblanc (*Société médicale des hôpitaux*, 23 décembre 1921).

Cirrhose hypertrophique pigmentaire sans glycosurie ; éthylisme ; pas de spécificité.

« *Ni anémie, ni fragilité globulaire.* »

VII. — Observation de M. Duhot (*Société médicale des hôpitaux*, 30 décembre 1921).

Tuberculose hépato-spléno-ganglionnaire, avec anémie intense et syndrome bronzé.

Hématies	400.000
Hémoglobine	30 °/₀
Hématies granuleuses	10 °/₀

Résistance globulaire :

H_1	0,46
H_2	0,42
H_3	0,32

VIII. — Observation de M. Gallart-Monès (*Presse médicale*, 11 avril 1923).

Cirrhose atrophique bronzée sans sidérose, mais surcharge ferrugineuse considérable des viscères ne donnant pas les réactions du fer minéral (6 gr. 418 pour 1.000 dans le foie au lieu de 0 gr. 15 normalement). Ascite, subictère, ni éthylisme, ni syphilis.

« La résistance globulaire est normale. »

IX. — Observation de MM. C. et J. Oddo (*Société médicale des hôpitaux*, 1er décembre 1922).

Maladie d'Addison et cirrhose pigmentaire. Cirrhose hypertrophique ; pas d'ascite, ni circulation collatérale, coloration bronzée des téguments ; pas d'éthylisme, ni syphilis. Asthénie, ligne blanche, hypotension. Urines : présence d'urobiline et de sels biliaires, pas de pigments biliaires.

Hématies	5.000.000
Hémoglobine	70 °/₀
Leucocytes	11.625

Résistance globulaire :

Sang total : H_1..... 0,55
H_2..... 0,25

Sang déplasmatisé : H_1..... 0,47
H_2..... 0,35

Nous retrouvons encore ici, nettement accusé, le décalage entre la résistance du sang total et du sang déplasmatisé, déjà rencontré dans l'observation de Laurent, et aussi mystérieux.

X. — Observation personnelle.

Nous rappelons les résultats des examens hématologiques :

Hématies..... 4.000.000 3.900.000
Hémoglobine .... 75 %
Leucocytes 15.300

Pas d'hématies granuleuses.

Résistance globulaire :

H_1..... 0,46 0,44
H_2..... 0,44 0,40
H_3..... 0,34 0,34

Traces d'urobiline, pas de pigments biliaires dans les urines.

Nous ne pouvons vraiment pas retenir l'observation de Hamet (Arch. de Méd. et Pharm. navales, 1923) où le processus hémolytique est accepté sur le seul fait qu'« une ponction veineuse montre que le sérum sanguin est laqué, couleur cerise ». Il y avait par ailleurs 4.500.000 globules dans le sang. Il semble qu'il y ait trop de raisons pour que le sang se laque au cours d'une ponction veineuse, pour admettre sans autres signes la réalité d'une hémolyse d'une telle intensité.

En résumé, que ressort-il de ces 10 observations, au point de vue qui nous occupe ?

Deux fois, l'hyporésistance est franche : Obs. II avec

$H_1 = 0{,}58$ et l'Obs. IX avec $H_1 = 0{,}55$; et encore ferons-nous remarquer que, dans ce dernier cas, la résistance des hématies déplasmatisées n'est que peu diminuée ; dans l'impossibilité où l'on est encore d'interpréter ce décalage, il permet au moins de se demander si le chiffre de 0,55 trouvé avec le sang total peut être sûrement considéré comme la valeur réelle de la résistance globulaire.

Trois fois, l'hyporésistance, incontestable sans doute, ne dépasse pourtant pas un chiffre modéré : Obs. I avec $H_1 = 0{,}48$ puis 0,52 ; Obs. III avec $H_1 = 0{,}50$; Obs. IV avec $H_1 = 0{,}50$ puis 0,46 et 0,44. Au sujet de celle-ci, on peut faire les mêmes remarques en ce qui concerne la résistance des hématies déplasmatisées qui s'est toujours montrée au moins normale. Mais, de plus, après les deux premiers examens qui, seuls, ont montré une hyporésistance incontestable, la résistance s'est toujours tenue par la suite dans des limites sensiblement normales. Laurent attribuerait volontiers cette reprise de la résistance à l'apparition de l'acidose ; cette opinion, nous l'avons dit, va à l'encontre des résultats trouvés par d'autres auteurs. En tous cas, quelle qu'en soit la cause, il n'en est pas moins vrai que le syndrome pigmentaire a continué à évoluer longtemps avec une résistance globulaire sensiblement normale.

Cinq fois, enfin, la résistance a été normale ou subnormale avec une modification hors de proportion avec l'intensité du trouble pathologique : Obs. V, VI, VII, VIII, X.

Voilà les faits. Il nous semblerait téméraire après cela de répéter avec Kambourian : « On ne peut pas ne pas prendre en considération cette fragilité globulaire coïn-

cidant *toujours* avec la pigmentation ferrugineuse... La cirrhose pigmentaire n'est qu'une cirrhose banale avec exagération du processus hémolytique. » C'est la *non-coïncidence*, au contraire, qui nous a frappé et nous a fait douter de la spécificité de l'hyperhémolyse. Un seul cas suffirait à ruiner la théorie, et nous venons de voir qu'il ne s'agit point d'une exception.

Nous tenons à souligner aussi combien, dans l'ensemble, les signes indirects de destruction globulaire sont discrets ou même absents dans toutes ces observations : il n'y a pas ou peu d'anémie (sauf obs. VII où les lésions des organes hématopoïétiques suffisent à l'expliquer) ; aucune ne signale un taux important d'hématies nucléées, granuleuses ou déformées. Il n'y a pas d'ictère ou un léger subictère. Il n'y a pas de pigments dans les urines, l'urobiline même est le plus souvent absente.

Quand on compare, à côté de cela, les signes observés au cours des véritables syndromes d'hyperhémolyse comme l'ictère hémolytique où la sidérose n'est jamais qu'une découverte d'autopsie, et toujours discrète en comparaison de celle des cirrhoses pigmentaires, on ne peut alors, en ce qui concerne celles-ci, ne pas être frappé par la disproportion entre la légèreté du trouble sanguin et l'énormité des lésions qu'on lui attribue.

Une dernière raison achèverait de jeter le doute dans notre esprit sur la théorie hémolytique et nous ferait refuser de considérer ces altérations sanguines, même légères, comme caractéristiques et spécifiques des cirrhoses pigmentaires, c'est qu'elles se rencontrent couramment dans les cirrhoses les plus banales, comme nous allons maintenant le voir.

VI

L'HÉMOLYSE DANS LES CIRRHOSES BANALES

Nous rapporterons d'abord les documents publiés à ce sujet que nous avons pu trouver, notamment dans la remarquable thèse de Payan sur l'hématologie des cirrhoses ; nous donnerons ensuite nos résultats personnels de mesure de résistance globulaire.

Notons, pour commencer, que l'anémie globulaire n'est pas rare puisque Payan trouve :

1° Dans les cirrhoses veineuses, sur 97 numérations relevées, le nombre des hématies :

10 fois supérieur à 5 millions
15 fois entre 4.500.000 et 5 millions
25 fois entre 4.000.000 et 4.500.000
38 fois entre 3 millions et 4 millions
8 fois entre 2 millions et 3 millions
1 fois de 1.550.000.

2° Dans les cirrhoses biliaires, sur 23 numérations rapportées :

3 fois entre 4.500.000 et 5 millions
6 fois entre 4 millions et 4.500.000

17 fois entre 3 millions et 4 millions
5 fois entre 2 millions et 3 millions
4 fois inférieur à 2 millions.

3° Dans le syndrome de Banti, sur 51 numérations rapportées :

4 fois supérieur à 5 millions
4 fois entre 4 millions et 4.500.000
25 fois entre 3 millions et 4 millions
17 fois entre 2 millions et 3 millions
1 fois inférieur à 2 millions.

La résistance globulaire a été relativement peu cherchée, parmi les observations et les examens hématologiques publiés ; nous avons pourtant relevé un certain nombre de résultats :

1. *Cirrhose atrophique vulgaire.* Rubinato, 1907 (*in* thèse Payan).
Cuppini G. — Résistance globulaire : 0,50 0,38 0,32

2. *Cirrhose atrophique vulgaire.* Rubinato, 1907 (*in* thèse Payan).
Pic B. — Résistance globulaire : 0,48 0,38 0,30

3. *Cirrhose mixte alcoolique et syphilitique.* Pagliano, De Luna, Payan (*in* thèse Payan).
R. G.: 1er.... 0,38 0,26 0,22
2e..... 0,44 0,36 0,24

4. *Hépatite syphilitique, parenchymateuse nodulaire.* Carnot, Brin, Chabrol, 1910 (*in* th. Payan).
R. G.: 0,44 0,40 0,36

5. *Hépatite palustre interstitielle.* Rubinato, 1907 (*in* th. Payan).
Zelinde N. — R. G.: 0,52 0,38 0,32

6. *Hépatite palustre interstitielle.* Rubinato, 1907 (*in* th. Payan).
Quatrini C. — R. G.: 0,52 0,46 0,34

7. *Cirrhose atrophique avec carcinome du péritoine.* Rubinato, 1907 (*in* th. Payan).
R. G.: 0,54 0,38 0,36

8. *Cirrhose alcoolique hypertrophique avec ictère hémolytique.* Chalier, 1909 (*in* th. Payan).
R. G.: 0,52 0,44 0,30

9. *Cirrhose alcoolique hypertrophique avec ictère hémolytique.* Mouisset, Chalier, Nové-Josserand, 1909 (*in* th. Payan).
R. G.: 0,54 0,46 0,32
Hématies granuleuses : 14 °/₀
A l'autopsie : foie « *par place, léger degré de sidérose* ».

10. *Cirrhose alcoolique hypertrophique avec ictère hémolytique.* Mouisset, Chalier, Nové-Josserand (*in* th. Payan).
R. G.: 0,48 0,42 0,32
Hématies granuleuses : 2,8 °/₀

11. *Hépatite syphilitique scléro-gommeuse avec ictère hémolytique.* Olmer et Payan (*in* th. Payan).
R. G.: 0,51 0,38 0,26
Hématies granuleuses : 10 °/₀

12. *Ictère hémolytique acquis avec fragilité globulaire, au cours d'une cirrhose alcoolique.* Ch. Robin et N. Fiessinger, 1911 (*in* th. Payan).
R. G.: S. total : 0,52 0,54
0,48 0,48
S. déplasmatisé : 0,55 0,66
0,52 0,62
Hématies granuleuses : 20 °/₀ 15 °/₀
A l'autopsie : « Pas de trace de surcharge pigmentaire ferrique. »

13. *Ictère hémolytique au cours d'une cirrhose tuberculeuse.* F. Trémolières et Caïn, 1913 (*in* th. Payan).
R. G.: 0,56 0,48 0,32
Hématies granuleuses : 10 %

14. *Cirrhose biliaire.* Rubinato, 1907 (*in* th. Payan).
R. G. : 0,46 0,40 0,36

15. *Cirrhose biliaire.* Rubinato, 1907 (*in* th. Payan).
Elide F. — R. G. : 0,50 0,38 0,34

16. *Cirrhose biliaire familiale.* Olmer et Payan (*in* th. Payan).
R. G. : 0,46 0,38 0,30

17. *Cirrhose biliaire familiale.* Olmer et Payan (*in* th. Payan).
R. G. : 0,46 0,40 0,30

18. *Cirrhose biliaire chez un enfant.* Pagliano, De Luna, Payan, 1912 (*in* th. Payan).
Joseph R. — R. G. : 0,48 0,40 0,28

19. *Cirrhose biliaire avec carcinome du foie.* Rubinato, 1907 (*in* th. Payan).
Antoinette R. — R. G. : 0,48 0,40 0,30

20. *Cirrhose biliaire avec fragilité globulaire.* Castaigne, 1907 (*in* th. Payan).
« La résistance globulaire fut à plusieurs reprises très diminuée. »

21. *Cirrhose biliaire avec ictère hémolytique.* Olmer et Payan (*in* th. Payan).
Causeret Cyrille. — R. G. :
Sang total : H_1..... 0,56

Sang déplasmatisé : H_1..... 0,60 0,46 0,50 0,50
H_2..... — — — —
H_3..... — 0,28 0,28 0,22

A l'autopsie : « Absence de sidérose dans les viscères. »

22. *Syndrome de Banti.* Rubinato, 1907 (*in* th. Payan).
Stella V. — R. G. : 0,54 0,40 0,34

23. *Syndrome de Banti.* OEttinger et P.-L. Marie, 1911 (*in* th. Payan).
R. G. : H_1..... 0,44
H_2..... 0,24

Observations personnelles

24. Angèle D..., 34 ans. — *Cirrhose hypertrophique syphilitique. — Ascite. — Splénomégalie.*
R. G. : Sang total : H_1..... 0,46 H_2..... 0,40
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,48 H_2..... 0,40

25. Marie F..., 45 ans. — *Cirrhose hypertrophique alcoolique. — Ascite. — Splénomégalie. — Pas de syphilis.*

R. G. : Sang total : H_1..... 0,42 H_2..... 0,34
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,44 H_2..... 0,34

26. Jean Fal..., 48 ans, maçon. — *Cirrhose atrophique. — Ascite. — Subictère. — Très mauvais état général. — Bronchite chronique (tuberculose ?).*
R. G. sang total : H_1..... 0,42 H_2..... 0,32

27. Baptiste Mos..., 45 ans, camionneur. — *Cirrhose alcoolique avec ascite très abondante. — Syphilis (?). — Mauvais état général.*
R. G. : Sang total : H_1..... 0,42 H_2..... 0,36

28. X..., 61 ans, cuisinier. — *Cirrhose atrophique alcoolique. — Paludisme ancien. — Pas de syphilis.*

R. G. : Sang total : H_1..... 0,40 H_2..... 0,32
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,40 H_2..... 0.34

29. Pierre V..., 45 ans. — *Cirrhose atrophique avec ascite. — Syphilis et éthylisme.*

R. G. : Sang total : H_1..... 0,42 H_2..... 0,34
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,42 H_2..... 9,36

30. *Cancer secondaire du foie.*

R. G. : Sang total : H_1..... 0,48 H_2..... 0,36
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,48 H_2..... 0,38

31. Marius Don..., 53 ans. — *Artério-sclérose. — Hypertension. Gros foie douloureux. — Glycosurie. — Ethylisme.*

R. G. : Sang total : H_1..... 0,44 H_2..... 0.36
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,44 H_2..... 0,34

32. Sauveur Ling..., 50 ans. — *Cirrhose atrophique alcoolique. — Ascite. — Subictère.*

R. G. : Sang total : H_1..... 0,46 H_2..... 0,38
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,46 H_2..... 0,40

33. Guillaume Cam..., 65 ans. — *Cirrhose hypertrophique. — Ascite. — Syphilis.*

R. G. : Sang total : H_1..... 0,44 H_2..... 0,36
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,46 H_2..... 0,38

34. Alban Ric..., 63 ans. — *Cirrhose atrophique avec ascite. — Ethylisme léger.*

R. G. : Sang total : H_1..... 0,44 H_2..... 0,36
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,44 H_2..... 0,38

35. Marius Tosel..., 48 ans. — *Cirrhose légèrement hypertrophique. — Ascite. — Wassermann négatif.*

R. G. : Sang total : H_1..... 0,50 H_2..... 0,40
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,50 H_2..... 0,42

36. Aslrng..., 56 ans. — *Cirrhose hypertrophique alcoolique.* — *Ascite.* — *Pas de syphilis.*
R. G. : Sang total : H_1..... 0,48 H_2..... 0,42
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,48 H_2..... 0,43

37. Alphonse Pire..., 48 ans. — *Cirrhose hypertrophique avec ascite.*
R. G. : Sang total : H_1..... 0,44 H_2..... 0,36
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,44 H_2..... 0,38

38. Guglian A..., 56 ans. — *Cirrhose atrophique avec ascite.* — *Pas de syphilis.* — *Anémie marquée.*
R. G. : Sang total : H_1..... 0,44 H_2..... 0,38
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,44 H_2..... 0,38

39. Jean Math..., 50 ans. — *Cirrhose atrophique.* — *Ascite.* — *Syphilis ?.* — *Début récent (3 mois).*
R. G. : Sang total : H_1..... 0,40 H_2..... 0,34
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,40 H_2..... 0,34

40. Temp..., 53 ans, cuisinier. — *Cirrhose atrophique avec ascite.* — *Ethylisme.* — *Pas de syphilis.*
R. G. : Sang total : H_1..... 0,50 H_2..... 0,38
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,40 H_2..... 0,38

41. Marius Br..., 60 ans. — *Cirrhose atrophique avec ascite.* — *Ethylisme modéré.* — *Pas de syphilis.* — *Paludisme ?.*
R. G. : Sang total : H_1..... 0,48 H_2..... 0,38
Sang déplasmatisé : H_1..... 0,48 H_2..... 0,40

A l'autopsie. Foie : sclérose intense : fines granulations ferrugineuses dans quelques rares cellules.

42. Baptistin Mero..., 56 ans. — *Cirrhose hypertrophique avec ascite. — Bon état général. — Pas de syphilis, ni paludisme.*

B. G. : Sang total : H_1..... 0,44 H_2..... 0,34
sang déplasmatisé H_1 0,41 H_2 0,38

Si la première série de résultats relevés dans la littérature médicale représente vraisemblablement une sélection qui ne permet pas d'établir une statistique, nos observations personnelles, par contre, ont été prises au hasard parmi les hépatites chroniques que nous avons pu rencontrer dans les services hospitaliers, et sur ces 19 observations nous relevons :

2 cas (35, 40) où $H_1 = 0{,}50$
3 cas (30, 36, 41) où $H_1 = 0{,}48$
3 cas (21, 32, 33) où $H_1 = 0{,}46$

sans que les variations de l'hémolyse aient un rapport quelconque avec la forme clinique ou évolutive de la lésion hépatique.

Mais la statistique n'est point notre but, et nous cherchons seulement à montrer le fait brutal de la fragilité globulaire, même prononcée, existant indépendamment de tout syndrome pigmentaire, et souvent de toute sidérose viscérale même discrète. Or, devant ces observations, le fait nous paraît patent :

14 fois, H_1 est à 0,50 ou au-dessus (1, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 21, 22, 35, 40) avec, comme maxima : 0,56 et même 0,66 pour les hématies déplasmatisées (12, 13) et 0,51 (7, 9, 22) sans compter l'obs. 20 où l'auteur signale seulement une résistance « très diminuée »...

12 fois, H_1 varie entre 0,46 et 0,50 (2, 10, 14, 16, 17, 18, 19, 24, 30, 32, 36, 41).

Remarquons aussi que, dans les cas où l'altération sanguine est la plus importante, ce n'est pas un syndrome pigmentaire qui apparaît, mais un syndrome d'ictère hémolytique (8, 9, 10, 11, 12, 13, 21).

On nous objectera que dans nombre de ces cas l'autopsie aurait sans doute révélé une sidérose viscérale, hépatique au moins, plus ou moins notable.

Nous savons en effet que c'est là une constatation fréquente au cours des cirrhoses vulgaires, en l'absence de tout stigmate d'hyperhémolyse d'ailleurs, ce qui montre, une fois de plus, que celle-ci n'est nullement nécessaire à la sidérose. Mais, d'une part, elle a été recherchée vainement dans certains cas où l'hyperhémolyse était particulièrement importante : dans l'obs. 12 de Robin et Fiessinger, il n'y avait *pas traces de surcharge pigmentaire ferrugineuse ;* les auteurs invoquent à ce sujet la trop courte durée de l'évolution ; elle n'en a pourtant pas moins duré plusieurs mois, et l'expérimentation n'en demande pas tant avec un foie normal ; dans l'obs. 9 de Mouisset, Chalier et Nové-Josserand, avec $H_1 = 54$, on trouve dans le foie à l'autopsie, *par place, léger degré de sidérose ;* dans l'obs. 21 de Olmer et Payan, avec une fragilité globulaire qui a atteint par moments 0,56 et 0,60, on note à l'autopsie : *absence de sidérose dans les viscères.*

D'autre part, s'il est vrai qu'une sidérose discrète peut se rencontrer dans les cirrhoses banales, et s'il est logique de penser qu'il existe avec celle des cirhoses pigmentaires vraies quelque lien physiopathologique commun, nous nous refusons pourtant à assimiler ces cas extrêmes. C'est vraiment abuser du sens des mots que de baptiser *pigmentaire* une cirrhose, parce qu'on a trouvé sur la coupe du foie quelques granulations ferrugineuses·

Sans doute, le fait strict de *sidérose* reste fondamentalement le même, dans tous les cas ; mais, outre l'intensité qui dépasse toute comparaison, il y a aussi cette différence qui n'est pas sans importance, c'est que la sidérose des cirrhoses banales se produit le plus souvent sans surcharge pondérale de fer, alors que cette surcharge s'est montrée constante et toujours considérable dans les cirrhoses pigmentaires vraies. Il existe de même tous les intermédiaires entre la légère glycosurie alimentaire et le diabète consomptif, et ils sont reliés par le fait commun de l'hyperglycémie ; il n'en est pas moins évident que tout ce qui est vrai de l'un, ne l'est pas forcément de l'autre.

En tous cas, quelque idée qu'on se fasse des rapports entre la sidérose discrète des cirrhoses banales et les cirrhoses pigmentaires, il y a un fait certain qui ressort de l'examen impartial des observations, c'est que l'importance de la surcharge pigmentaire n'est nullement proportionnelle à l'intensité de l'hyperhémolyse, absente alors que l'hémolyse est considérable, présente alors que l'hémolyse ne s'écarte pas des limites physiologiques, toutes choses égales du côté des lésions hépatiques.

Les faits nous montrent qu'il n'y a pas de rapport direct entre eux, la logique nous interdit d'y trouver, comme le voudraient quelques-uns, un rapport *de cause à effet* (Kambourian).

VII

CONSIDÉRATIONS PATHOGÉNIQUES

Nous venons d'analyser les faits et les considérations qu'ils suggèrent. Quelle lumière leur synthèse jette-t-elle maintenant sur le problème pathogénique des cirrhoses pigmentaires ?

Ce n'est certes qu'une faible lumière, qui laisse encore bien des obscurités ; mais, si elle ne découvre pas beaucoup de points nouveaux, elle montre autrement au moins les faits connus, sous une perspective différente qui n'est peut-être pas sans intérêt.

Elle montre d'abord que la théorie *hématogène* est incapable d'en donner une solution complète ; et, si l'erreur est plus loin de la vérité que le doute, il n'aura déjà pas été vain d'en avoir montré les lacunes.

Peut-on, mieux que cela, apercevoir la direction au moins, de la bonne route ? Le terrain est bien incertain, nous manquons trop encore de repères assez sûrs. On peut, pour point de départ, affirmer sans risque que la base fondamentale des syndromes pigmen-

taires réside dans un trouble du métabolisme ferrugineux, mais c'est presque une tautologie. Comme l'hémoglobine est le principal élément ferrugineux de l'organisme, on a été amené à identifier plus ou moins le métabolisme du fer et le métabolisme de l'hémoglobine et à penser que le trouble devait porter principalement sur le cycle évolutif de cette substance. Mais déjà le terrain n'est plus sûr : la question de l'hémoglobine ne résume pas toute la question du fer dans l'organisme; ce fait n'avait pas échappé dès longtemps à certains auteurs (Quincke, Letulle).

Le problème nous paraît double : il y a la *sidérose* qui est essentiellement un état anormal du fer dans les viscères ; il y a aussi la surcharge pondérale en fer ; nous verrons les rapports qu'on peut établir entre eux, mais ce n'est pas absolument la même chose, ce ne sont pas deux aspects d'un même fait : ils peuvent coexister, c'est le cas des cirrhoses pigmentaires vraies ; il peut aussi y avoir sidérose (discrète il est vrai) sans surcharge pondérale, c'est le cas fréquent des cirrhoses vulgaires ; enfin dans l'observation de Gallart-Monès que nous avons rapportée (p. 44), il y avait surcharge ferrugineuse considérable sans sidérose vraie.

1° La sidérose.

C'est-à-dire l'apparition, la formation du pigment d'oxyde de fer. Elle paraît un fait essentiellement hépatique. Nous avons pour le croire :

a) La notion du rôle primordial du foie dans l'élaboration des dérivés de l'hémoglobine ;

b) La prédilection de la sidérose pour les affections

hépatiques et la constance des altérations hépatiques même dans les sidéroses les plus notoirement hémolytiques (sidéroses expérimentales et sidérose des affections du sang);

c) Le fait qu'on peut voir des sidéroses limitées au foie, respectant les autres viscères, mais jamais l'inverse ;

d) Les recherches expérimentales (Biondi).

Dans la théorie hémolytique, c'est l'excès d'hémoglobine libérée et apportée au foie qui provoque cette élaboration vicieuse. Mais cette hyperhémolyse est inconstante, nous pensons l'avoir assez démontré. Nous ne disons pas qu'elle soit sans effet quand elle existe, mais elle n'est ni nécessaire, ni suffisante. Le trouble fondamental ne paraît pas siéger sur le stade *hémolyse* du cycle hémoglobinique, mais bien plutôt sur le stade d'élaboration hépatique ; les éléments de l'hémolyse normale y suffisent. S'il existe par surcroît une lésion sanguine, elle ne fait qu'ajouter son effet et accentuer le désordre fonctionnel qui est naturellement d'autant plus profond qu'il a à faire face à un travail plus considérable. Sans doute, quand elle est intense, cette hémolyse peut réaliser avec des lésions hépatiques moins profondes un désordre analogue sinon aussi marqué, mais elle n'est de ce fait, nous tenons à le répéter, ni nécessaire, ni suffisante, et la sidérose n'en reste pas moins le fait d'un trouble fonctionnel hépatique.

Nous avons dit ce que nous pensions de la notion d'hyperhépatie : elle est mauvaise et inutile ; il ne s'agit ni de *trop*, ni de *trop peu*, mais de *mal* : c'est une *dyshépatie*.

Le pigment est-il entièrement d'origine hépatique ?

celui qui infiltre les autres viscères est-il de même origine? Cela paraissait probable; c'est la conception initiale des premiers observateurs, que beaucoup d'ailleurs acceptent encore, avec quelque variante sur le mode de généralisation. Pour Duvernay, l'origine en est toute différente : ferme partisan de la théorie hémolytique, il y voit « *un acte fonctionnel véritable et non une simple infiltration passive* », les parenchymes viscéraux exerçant un véritable rôle de suppléance sur l'excès d'hémoglobine non transformée par le foie insuffisant. Outre qu'il peut paraître étrange que toutes ces cellules, si différemment adaptées, réagissent pareillement par la formation du même pigment d'oxyde de fer, nous ferons remarquer qu'en l'absence d'hyperhémolyse, la théorie ne tient plus. Cela ne veut pas dire que l'idée ne contienne peut-être un fond de vérité : le fer entre dans la constitution de toutes les cellules, et chacune d'elles est, pour son compte, le siège d'un métabolisme ferrugineux qui peut être vicié dans son fonctionnement sans nécessité d'un excès d'hémoglobine dans le sang. Dès longtemps, certains auteurs ont été amenés à accuser ainsi un trouble fonctionnel cellulaire généralisé, à l'origine des syndromes pigmentaires (Quincke, Letulle). Mais nous sommes ici en pleine hypothèse, et, théorie pour théorie, la plus simple n'est peut-être pas la plus mauvaise et, connaissant ce que nous savons du rôle malgré tout primordial du foie dans la formation du pigment ferrique, nous restons porté à considérer, jusqu'à preuve du contraire, la pigmentation des viscères comme une généralisation secondaire du pigment hépatique.

D'autres auteurs (Ménétrier, Touraine, Surmont) ont été conduits par l'examen histologique des viscères et la répartition du pigment sur les coupes, dans un cas de

sidérose discrète, à voir dans la rate l'origine, non seulement du processus de destruction globulaire comme avaient déjà été portés à le penser les partisans de la théorie hématogène, mais encore du pigment-ferrique lui-même. C'est possible, mais leur argument n'est pas convaincant : il s'agissait d'une sidérose discrète, qu'ils se plaisent à considérer comme commençante, au cours d'une cirrhose banale ; leur interprétation peut sembler fragile et leur généralisation au moins un peu hâtive. De plus, ici aussi, en l'absence d'hyperhémolyse, le rôle splénique paraît douteux. Enfin, dans les quelques dosages de fer qui ont été publiés (Duvernay, Laurent, Roques, Chalier, Nové-Josserand), nous avons toujours relevé un taux bien plus élevé dans le foie que dans la rate. La rate joue certainement un rôle important dans le métabolisme du fer et de l'hémoglobine et il se peut qu'à l'état pathologique elle participe à la formation du pigment ferrique, mais on aurait tort de méconnaître la prépondérance du facteur hépatique, dont on a par ailleurs des preuves autrement sûres.

Ainsi nous en revenons à la vieille théorie hépatogène avec ses avantages, et avec ses lacunes aussi. La plus grave, nous l'avons dit, c'est de laisser sans réponse la question qui vient immédiatement à l'esprit : pourquoi le syndrome pigmentaire n'est-il pas plus fréquent dans les maladies chroniques du foie ? Quelle différence physiopathologique y a-t-il entre une cirrhose vulgaire et une cirrhose pigmentaire ?

Mais d'abord, on a reconnu la fréquence de la sidérose, discrète il est vrai, dans les hépatites chroniques, et de plus, ce problème n'est pas spécial au foie ; dans bien des organes aussi, les reins en particulier, des altérations apparemment analogues provoquent des trou-

bles fonctionnels différents. Sait-on au juste pourquoi certaines néphrites sont hypertensives, d'autres albuminuriques, d'autres hydropigènes, d'autres urémiques ? Assurément c'est un faible argument, mais cela montre qu'il n'y a pas lieu de s'étonner là plus qu'ici et l'on peut pour l'un comme on l'a fait pour l'autre faire appel jusqu'à plus ample informé à la notion de dissociation fonctionnelle qui est une hypothèse d'attente, commode sinon très démonstrative.

2° La surcharge pondérale ferrugineuse.

Elle n'est certainement pas sans rapport avec le phénomène de sidérose, mais ce n'est pas absolument la même chose. Dans les cirrhoses pigmentaires, le fer n'existe pas seulement sous un état anormal, mais encore en quantité anormale, qui atteint et dépasse parfois cent fois le taux normal.

Dans l'hypothèse *hématogène* la question est simple et ne se pose pas ; elle se confond avec la sidérose ; la même cause, la mise en liberté d'hémoglobine en excès, explique à la fois le vice de transformation hépatique et l'abondance du fer. Mais, en l'absence d'hyperhémolyse, le problème est différent. Pourquoi l'organisme accumule-t-il ces quantités considérables de fer ? S'il n'y a pas excès d'apport il faut qu'il y ait un vice d'élimination ou un vice d'assimilation.

D'après Howard et Stevens, et d'autres qui ont pratiqué des dosages dans ce sens, l'insuffisance excrétoire intestinale ou rénale, toujours minime quand elle existe, est insuffisante à expliquer une rétention de cette importance. Aussi a-t-on été amené à envisager un trouble

cellulaire général, viciant le métabolisme du fer dans toutes les cellules de l'organisme. Quincke parlait déjà d'une prédisposition cellulaire. Mais l'hypothèse est assez invraisemblable : on comprend difficilement pourquoi et comment toutes les cellules de l'organisme, si différentes anatomiquement et fonctionnellement, seraient frappées toutes ensemble du même trouble fonctionnel, aboutissant dans chacune à une surcharge du même pigment d'oxyde de fer. Elle a le tort encore de ne pas tenir compte de la constance et de la prépondérance de l'altération hépatique que nous avons trop de raisons par ailleurs de ne pas méconnaître.

Il nous paraît plus logique d'incriminer l'état du fer lui-même ; la généralisation du trouble fonctionnel s'en explique mieux. Nous ne savons pas grand'chose du métabolisme ferrugineux cellulaire, mais nous savons que le fer, tant le fer alimentaire que le fer hémoglobinique, commence par subir une élaboration hépatique, nécessaire sans doute à son utilisation ultérieure. Si, comme dans les cirrhoses pigmentaires, cette élaboration est viciée, il n'est pas surprenant que l'utilisation le soit aussi, et il est permis de penser que les différents parenchymes viscéraux, adaptés par ailleurs à toutes sortes de fonctions variées, ne sont pas adaptés à la consommation du fer à l'état d'oxyde de fer minéral, et s'en encombrent sans être à même de les utiliser. C'est ainsi que nous comprenons les rapports qui unissent la sidérose et la surcharge ferrugineuse.

Si, dans les cirrhoses banales, il arrive de voir une sidérose légère sans surcharge pondérale, c'est que le trouble fonctionnel hépatique est limité à quelques cellules ou peu prononcé et que le foie suffit encore par

ailleurs, en qualité et en quantité, à assurer la transformation du fer nécessaire à la nutrition générale.

Si, dans l'observation de Gallart-Monès, il y avait surcharge pondérale sans sidérose vraie, il est permis de penser que la fonction hépatique était troublée pourtant et que le fer, sans être à l'état d'oxyde de fer, était cependant sous une forme d'élaboration incomplète, impropre à la consommation cellulaire.

Tout ceci n'est assurément qu'une hypothèse. Peut-on faire en la matière, si pleine encore d'obscurités, autre chose que des hypothèses ? Celle-ci est simple et nous paraît s'accorder assez bien avec les quelques faits jusqu'ici connus.

CONCLUSIONS

I. — Les faits n'apparaissent pas favorables à la notion de spécificité de l'hyperhémolyse dans la genèse de la sidérose en général, et des cirrhoses pigmentaires en particulier.

Ils montrent d'une part qu'elle y est inconstante ; et, d'autre part, qu'elle peut exister, même avec intensité et durée, indépendamment de toute sidérose viscérale et de toute surcharge ferrugineuse.

Si son rôle n'est certes pas négligeable quand elle existe, elle n'en est pas moins ni nécessaire ni suffisante et, en tous cas, ces lésions ne lui sont nullement proportionnelles.

II. — Ce qui est constant et prépondérant, c'est l'altération hépatique, et, avec ce que nous apprennent les faits physiologiques, cliniques, anatomiques et expérimentaux, il y a lieu de penser que le trouble fondamental porte sur la fonction martiale hépatique elle-même qui préside à la nutrition ferrugineuse de l'organisme et qui peut être viciée dans certaines hépatites

chroniques indépendamment de tout excès dans l'apport du fer. Ce trouble fonctionnel aboutit à l'élaboration d'un produit anormal : le pigment d'oxyde de fer. Sous cette forme, cet élément ferrugineux est impropre à la consommation cellulaire, et encombre les parenchymes viscéraux qui ne sont pas adaptés à son utilisation.

BIBLIOGRAPHIE

Nous donnerons seulement les références bibliographiques depuis 1913, en priant de se reporter pour les travaux antérieurs aux remarquables thèse de Duvernay (Lyon 1905) et de Laurent (Paris, 1913) sur la question.

Achard. — Cirrhose pigmentaire (Journ. des praticiens, 28 janvier 1921. — Revue gén. de clinique et thérapeutique, 1922).

Aghard et Leblanc. — Cirrnose bronzée (Soc. méd. des hôpit., 23 déc. 1921).

Blanton et Healy. — Hémochromatosis (Arch. of int. med., 15 avril 1921).

Bouchut et Valmat. — Le diabète avec cirrhose (Revue de méd., octobre 1913).

Boccadoro. — Contributo allo studio delle alterazioni degli elementi del sangue in diversi stati pathologici (Hœmatologica, Napoli, 1921).

Chalier, Nové-Josserand et Boulud. — Documents relatifs à l'hémolyse sidérogène (Soc. de biologie, 21 mars 1913).

— De l'origine hémolytique de la sidérose viscérale. — Du rôle primordial de la rate dans l'hémolyse sidérogène (Lyon médical, 23 mars 1913).

— Sur la sidérose viscérale (Soc. de biologie, 7 mai 1913).

— De l'hémolyse sidérogène (Soc. de biologie, 14 mai 1913).

— Infantilisme réversif et état des glandes à sécrétion interne au point de vue de la sidérose (Lyon médical, avril 1913).

Chalier, Nové-Josserand et Boulud. — Répartition du fer pigmentaire et dosage du fer dans les viscères au cours des divers états pathogènes (Lyon méd., 23 mars 1913).

Chalier, Roques et Nové-Josserand. — Etude critique de la conception des cirrhoses pigmentaires. — Origine hémolytique de leur sidérose (Revue de méd., 10 mai 1913).

— Hémolyse sidérosique (Journ. de phys. et de path. gén., 1913).

Chauffard. — La physiologie pathologique des cirrhoses du foie (Journ. de méd. et chirurg. prat., 1921).

Chaves. — Sur les formations sidérophile ; sidérophilie diffuse de la cellule hépatique (Soc. de biologie, Paris, 1920).

Chevallier. — Thèse de Paris, 1913.

— La rate et l'hématie (Journ. méd. français, 1920).

Chevallier et Tourkine. — Le grand syndrome hémolytique dans les affections hépato-spléniques (Folia hœmatologicá, 1915).

Christian. — Cutaneous pigmentation, jaundice, palpable liver and spleen and ascite (Med. Clin. N. Am. Phila., 1919).

Claude et Sourdel. — Hémosidérose viscérale et insuffisance pluriglandulaire (Soc. méd. des hôpit., 5 juillet 1912).

Clure (Mc). — Metabolism in a case of hemochromatosis (Arch. med. Chicago, 1918).

Davis. — Hemolytic icterus and other anemias, with special reference to the fragility of the red corpuscules (Illinois M. J. Chicago, 1916).

Dubin-Pearce. — The elimination of iron and its distribution in the liver and spleen in experimental anemia (J. Exper. M. Balt., 1918.

Ducamp, Mans et Raux. — Contribution à l'étude du sang dans la cirrhose de Laënnec (Congrès français de méd. Bordeaux, 1923).

Ernst et Szappanyos. — Bilirubin Bildung in der überlebenden Milz (Klin. Wch. Berlin, 1922).

Fiessinger. — Art. Cirrhoses pigmentaires, *in* Traité Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix, 1922.

Gallart-Monès. — Contribution à l'étude la cirrhose pigmentaire (Presse médicale, 11 avril 1923).

Ganna. — Un caso de ittero emolitico in seguito a grave lesion della milza (Gior. di med. mil. Roma, 1915).

Giffin et Sanford. — Clinical observations concerning the fragility of erythrocytes (J. Lab. et Cl. Med. St-Louis, 1918).

Gilbert et Surmont. — La sidérose hépatique, pathogénie et physiologie pathologique (Paris médical, 1921).

Goldschmidt-Pepper-Pearce. — Metabolic studes before and after splenectomy in congenital hemolytic icterus (Tr. Ass. Am. Physicians. Phila., 1915).

Graveline. — Les ictères hémolytiques (Gaz. méd. de Paris, 1916).

Greethal-O'Donnell. — Studies on the fragility of the red blood cells (Am. J. Physiol. Bal., 1921-1922).

Grynfeltt et Hedin. — Hémosidérose hépatique et fonction martiale du foie chez les embryons de mammifères (Soc. des se. méd. et biol. de Montpellier, 1923).

Jencks. — Studies on the regeneration of the blood (Am. J. Physiol. Balt., 1922).

Kambourian. — Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires (Thèse de Lyon, 1914).

Ladreyt. — Recherches histologiques et histo-chimiques sur l'atrophie pigmentaire du foie (Compt. rend. Académie des sciences, Paris, 1921).

Lereboullet et Mouzon. — Le diabète secondaire dans la cirrhose pigmentaire (Soc. méd. des hôpit., 23 décembre 1921).

Massary (De). — Les cirrhoses pigmentaires (Gazette des hôpitaux, 5 mai 1923).

— Discussion (Soc. méd. des hôpit., 23 décembre 1923).

Mayo. — The relation of splenic syndromes to the pathology of blood (Illinois M. J. Chicago, 1922).

Ménetrier, Touraine et Surmont. — Congrès de médecine, 1922.

Mosse. — Zur Lehre von den Krankenheiten mit geistergeiter Hämolyse : Pigmentcirrhose (Verhandl d. Berl. Med. Geselsch., 1914, liv. 2).

Oddo (C. et J,).— Maladie d'Addison et cirrhose pigmentaire (Soc. méd. des hôpit., 1er décembre 1922).

Payan. — Données actuelles sur l'hématologie des cirrhoses du foie (Thèse de Montpellier, 1913).

Pearce et Krumbhaar. — Blood destruction (Nelson Loose-Leaf med. Lond. and N.-Y., 1920).

Peyton Rous. — Urinary siderosis. Studies from the Rockfeller Institute, 1920, t. XXXII.

Peyton Rous et Olliver. — Experimental hemochromatosis. Studies from the Rockfeller Institute, 1920, t. XXXII.

Pouymayou. — Splénomégalie chronique avec anémie hémolytique (Thèse de Montpellier, 1922).

Pirera. — Sulle anemie di origine epatica (Gaz. med. Napol., 1918).

Rouillard. — Cirrhose pigmentaire et hémochromatose (Presse médicale, 29 avril 1922).

Schow Dunn et Maxwel Tellwig. — Discussion on hemochromatosis (Brit. med. Journ., 12 novembre 1921).

Steiger. — Urobilunurie bei Lebr und Blutkrankheiten (Corr. Bl. f. Schweiz. Aerzte. Basel, 1917).

Stern. — Contribution à l'étude du rôle physiologique de la rate (Schffieiz. med. Wch. Basel, 1922).

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Contribution à l'étude pathogénique des cirrhoses pigmentaires,

par Paul Gros.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 6 février 1924.

Le Professeur,

VEDEL.

Vu :

Montpellier, le 6 février 1924.

Le Doyen,

EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 7 février 1924.

Le Recteur,

Jules COULET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!